

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

23 October 2000 (23.10.00)

International application No.

PCT/JP00/01109

Applicant's or agent's file reference

PH-787-PCT

International filing date (day/month/year)

25 February 2000 (25.02.00)

Priority date (day/month/year)

26 February 1999 (26.02.99)

Applicant

SEIKI, Kosuke et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

22 September 2000 (22.09.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Maria Kirchner

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2001 (01.08.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address INOUE, Akio 3-9-9-1106, Tokiwa Urawa-shi, Saitama 336-0001 Japan Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address INOUE, Teruo 3-9-9-1106, Tokiwa Urawa-shi, Saitama 336-0001 Japan Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Y. KUWAHARA
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2001 (01.08.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address NAKASHIMA, Hiroshi Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address NAKAJIMA, Hiroshi Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Y. KUWAHARA
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

TENT COOPERATION TRE



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomom No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomom 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 June 2000 (27.06.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION
1-8, Hon-cho 4-chome
Kawaguchi-shi
Saitama 332-0012
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant identified in Box 2 should be included on the record as an additional applicant for all designated States except US.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Susumu Kubo

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 27 June 2000 (27.06.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address UEHARA, Yoshio 1-1-6-1906, Seishin-machi Edogawa-ku Tokyo 134-0087 Japan (applicant and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

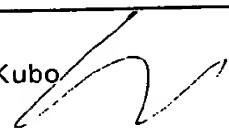
☒ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address UEHARA, Yoshio 1-1-6-1906, Seishin-cho Edogawa-ku Tokyo 134-0087 Japan (applicant for US and inventor for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Susumu Kubo  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2001 (01.08.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)

1. The following indications appeared on record concerning:	
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address NAKASHIMA, Hiroshi Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP
	State of Residence JP
	Telephone No.
	Facsimile No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
<input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence	
Name and Address NAKAJIMA, Hiroshi Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan	State of Nationality JP
	State of Residence JP
	Telephone No.
	Facsimile No.
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

HIRAKI, Yusuke
Toranomon No.5 Mori Building Third
Floor
17-1, Toranomon 1-chome
Minato-ku, Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2000 (31.08.00)		IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT		
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)	Priority date (day/month/year) 26 February 1999 (26.02.99)
Applicant MARUHA CORPORATION et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
CA, EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 31 August 2000 (31.08.00) under No. WO 00/50898

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

5T
Translation

Applicant's or agent's file reference PH-787-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/01109	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 February 2000 (25.02.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 26 February 1999 (26.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/573, C12Q 1/25		
Applicant MARUHA CORPORATION		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 22 September 2000 (22.09.00)	Date of completion of this report 17 October 2000 (17.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01109

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/01109

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1 to 7

None of the documents cited in the ISR describe or suggest presuming restenosis following coronary artery intervention by measuring L-PGDS concentration in a body fluid sample, nor is this matter obvious to a party skilled in the art.

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 27 OCT 2000

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 PH-787-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/01109	国際出願日 (日.月.年) 25.02.00	優先日 (日.月.年) 26.02.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl ⁷ G01N33/573, C12Q1/25		
出願人(氏名又は名称) マルハ株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I ☒ 国際予備審査報告の基礎
II ☐ 優先権
III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV ☐ 発明の単一性の欠如
V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ☐ ある種の引用文献
VII ☐ 国際出願の不備
VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 22.09.00	国際予備審査報告を作成した日 17.10.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 亀 田 宏 之 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2 J 9015

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲
請求の範囲

1~7

有
無

進歩性(IS)

請求の範囲
請求の範囲

1~7

有
無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲
請求の範囲

1~7

有
無


2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1~7

体液試料中のL-PGDS濃度を測定することにより冠血管インターベンション施行後の再狭窄を予測することについて国際調査報告に列記したいずれの文献にも、記載・示唆されておらず当業者にとって自明でもない。

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分58秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	 09/914319
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づ く国際出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特 許協力条約に従って処理され ることを請求する。	
0-6	出願人によって指定され た受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類 記号	PH-787-PCT
I	発明の名称	冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予 測方法
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人 である。	
II-4ja	名称	マルハ株式会社
II-4en	Name	MARUHA CORPORATION
II-5ja	あて名:	100-8608 日本国 東京都 千代田区大手町 一丁目1番2号
II-5en	Address:	1-2, Otemachi 1-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8608 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3216-0232
II-9	ファクシミリ番号	03-3216-0342
III-1	その他の出願人又は発明 者	出願人である (applicant only)
III-1-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
III-1-2	右の指定国についての出願人 である。	
III-1-4ja	名称	財団法人大阪バイオサイエンス研究所
III-1-4en	Name	OSAKA BIOSCIENCE INSTITUTE
III-1-5ja	あて名:	565-0874 日本国 大阪府 吹田市古江台 6丁目2番4号
III-1-5en	Address:	2-4, Furuedai 6-chome Suita-shi, Osaka 565-0874 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分58秒

III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4ja	氏名(姓名)	清水 興介
III-2-4en	Name (LAST, First)	SEIKI, Kosuke
III-2-5ja	あて名:	300-4295 日本国 茨城県 つくば市和台 16-2
III-2-5en	Address:	マルハ株式会社 中央研究所内 c/o Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4ja	氏名(姓名)	織田 浩司
III-3-4en	Name (LAST, First)	ODA, Hiroshi
III-3-5ja	あて名:	300-4295 日本国 茨城県 つくば市和台 16-2
III-3-5en	Address:	マルハ株式会社 中央研究所内 c/o Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分58秒

III-4	その他の出願人又は発明者	
III-4-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-4-4ja	氏名(姓名)	中島 浩
III-4-4en	Name (LAST, First)	NAKASHIMA, Hiroshi
III-4-5ja	あて名:	300-4295 日本国 茨城県 つくば市和台 16-2
III-4-5en	Address:	マルハ株式会社 中央研究所内 c/o Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP
III-5	その他の出願人又は発明者	
III-5-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-5-4ja	氏名(姓名)	佐藤 信行
III-5-4en	Name (LAST, First)	SATO, Nobuyuki
III-5-5ja	あて名:	300-4295 日本国 茨城県 つくば市和台 16-2
III-5-5en	Address:	マルハ株式会社 中央研究所内 c/o Central Research Institute, Maruha Corporation 16-2, Wadai Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4295 Japan
III-5-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-5-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分59秒

III-6	その他の出願人又は発明者	
III-6-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-6-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-6-4ja	氏名(姓名)	裏出 良博
III-6-4en	Name (LAST, First)	URADE, Yoshihiro
III-6-5ja	あて名:	604-8227 日本国
III-6-5en	Address:	京都府 京都市中京区西洞院通蛸薬師下ル古西町 440 藤和シティーコーポ706 Towa City-Copo 706, 440, Furunishicho, Takoyakushi-sagaru, Nishinotoindori, Nakagyo-ku Kyoto-shi, Kyoto 604-8227 Japan
III-6-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-6-7	住所(国名)	日本国 JP
III-7	その他の出願人又は発明者	
III-7-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-7-2	右の指定国についての出願人である。	すべての指定国 (all designated States)
III-7-4ja	氏名(姓名)	上原 豊志夫
III-7-4en	Name (LAST, First)	UEHARA, Yoshio
III-7-5ja	あて名:	134-0087 日本国
III-7-5en	Address:	東京都 江戸川区清新町 1-1-6-1906 1-1-6-1906, Seishin-machi Edogawa-ku, Tokyo 134-0087 Japan
III-7-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-7-7	住所(国名)	日本国 JP
III-8	その他の出願人又は発明者	
III-8-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-8-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-8-4ja	氏名(姓名)	井上 晃男
III-8-4en	Name (LAST, First)	INOUE, Akio
III-8-5ja	あて名:	336-0001 日本国
III-8-5en	Address:	埼玉県 浦和市常磐 3-9-9-1106 3-9-9-1106, Tokiwa Urawa-shi, Saitama 336-0001 Japan
III-8-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-8-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分59秒

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	平木 祐輔
IV-1-1en	Name (LAST, First)	HIRAKI, Yusuke
IV-1-2ja	あて名:	105-0001 日本国 東京都 港区虎ノ門 1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階
IV-1-2en	Address:	Toranomon No.5 Mori Building Third Floor, 17-1, Toranomon 1-chome Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3503-8637
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3503-2377
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	石井 貞次
IV-2-1en	Name(s)	ISHII, Sadaji
V	国の指定	DESIGNATION OF STATES
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AU CA KR US
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	PRIORITY CLAIM
VI-1-1	先の出願日	1999年02月26日 (26.02.1999)
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-51216
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年02月25日 (25.02.2000) 金曜日 13時02分58秒

VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	7	-
VIII-2	明細書	12	-
VIII-3	請求の範囲	1	-
VIII-4	要約	1	abst787.txt
VIII-5	図面	4	-
VIII-7	合計	25	
	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-14	寄託した微生物又は生物材料に関する書面	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込を証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	平木 祐輔	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名(姓名)	石井 貞次	

受理官庁記入欄

T0-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
T0-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
T0-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期に間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
T0-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
T0-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
T0-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

特許協力条約に基づく国際出願願書

PH-787-PCT

原本（出願用） - 印刷日時 2000年02月25日（25.02.2000）金曜日 13時02分59秒

国際事務局記入欄

II-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

E P .  P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔PCT 18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 PH-787-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP00/01109	国際出願日 (日.月.年) 25.02.00	優先日 (日.月.年) 26.02.99	
出願人 (氏名又は名称) マルハ株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N33/573, C12Q1/25

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N33/573, C12Q1/25

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2000年

日本国登録実用新案公報 1994-2000年

日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG)

WPIL(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/49559, A, (マルハ株式会社) 5. 11月. 1998 (05. 11. 98) &AU, 9870828, A	1-7
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 94, No. 26 (1997) p. 14689-14694	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 03. 00

国際調査報告の発送日

11.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山村 祥子



2J

9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ G01N33/573, A61B5/00, A61B5/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ G01N33/573, A61B5/00, A61B5/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1972-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-1998年
日本国登録実用新案公報 1994-1998年
日本国実用新案登録公報 1996-1998年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
BAIOSIS PREVIEWS
JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	"BRAIN-TYPE PROSTAGLANDIN D SYNTHETASE OCCURS IN THE RAT COC HLEA", PROC NATL ACAD SCI USA 84(21), 1987, P. 7677-7680	1-19
PA	"Expression of lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) in human heart and its accumulation in the coronary circulation of angia patients", PROC NATL ACAD SCI USA, 94(26), 1997, P. 14689-14694	1-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.07.98

国際調査報告の発送日

08.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

黒田浩一



2 J

9507

電話番号 03-3581-1101 内線 3252



<p>(51) 国際特許分類 G01N 33/573, C12Q 1/25</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/50898</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月31日(31.08.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01109</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月25日(25.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/51216 1999年2月26日(26.02.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) マルハ株式会社(MARUHA CORPORATION)[JP/JP] 〒100-8608 東京都千代田区大手町一丁目1番2号 Tokyo, (JP) 財団法人 大阪バイオサイエンス研究所 (OSAKA BIOSCIENCE INSTITUTE)[JP/JP] 〒565-0874 大阪府吹田市古江台6丁目2番4号 Osaka, (JP) 科学技術振興事業団(JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION)[JP/JP] 〒332-0012 埼玉県川口市本町四丁目1番8号 Saitama, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 清水興介(SEIKI, Kosuke)[JP/JP] 織田浩司(ODA, Hiroshi)[JP/JP]</p>	<p>中島 浩(NAKASHIMA, Hiroshi)[JP/JP] 佐藤信行(SATO, Nobuyuki)[JP/JP] 〒300-4295 茨城県つくば市和台16-2 マルハ株式会社 中央研究所内 Ibaraki, (JP) 裏出良博(URADE, Yoshihiro)[JP/JP] 〒604-8227 京都府京都市中京区西洞院通蛸薬師下ル古西町 440 藤和シェイコーボ706 Kyoto, (JP) 上原譽志夫(UEHARA, Yoshio)[JP/JP] 〒134-0087 東京都江戸川区清新町1-1-6-1906 Tokyo, (JP) 井上晃男(INOUE, Akio)[JP/JP] 〒336-0001 埼玉県浦和市常磐3-9-9-1106 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: METHOD FOR PRESUMING RESTENOSIS FOLLOWING CORONARY VESSEL INTERVENTION</p> <p>(54)発明の名称 冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法</p> <p>(57) Abstract A method for presuming restenosis following coronary vessel intervention by measuring human lipocalin-type prostaglandin D synthase (hereinafter referred to as L-PGDS) in a body fluid sample. More particularly, this method comprises measuring the L-PGDS concentration in the sample and presuming restenosis following coronary vessel intervention by using changes therein as an indication.</p>		

本発明は、体液試料中ヒトリボカリン型プロスタグランジン D 合成酵素（以下 L-PGDS とする）の測定による冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法を提供する。

具体的には、体液試料中 L-PGDS 濃度を測定し、その変化を指標とすることによる、冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダッド・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法

技術分野

本発明は、体液試料中のヒトリボカリン型プロスタグランジン D 合成酵素（以下 L-PGDS とする）濃度を測定することによる冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法に関し、更に詳しくは、冠血管インターベンション施行後の再狭窄を体液試料中の L-PGDS 濃度の変化を指標として予測する方法に関するものである。

背景技術

狭心症などの冠血管に狭窄をきたす虚血性心疾患の治療には、薬物療法、冠動脈バイパス術や冠血管インターベンションがある。

薬物療法は狭心症に対する基本的な治療法で、心筋の虚血状態を改善することを目的として使用される。その作用機序は2つに分けられ、1つは、冠動脈を拡張し心筋への血流を改善するもので（亜硝酸など）、もう1つは心拍数・血圧を低下させ、心筋の酸素消費量を低減することにより発作を防止するものである（ β 遮断剤など）。一方、冠動脈バイパス術は狭窄部位に対して、新たに大動脈と冠動脈の狭窄部末梢とを結ぶ血管を新設し、冠動脈の血行を再建する方法である。

また、冠血管インターベンションは血管内カテーテルを大腿部動脈から挿入し、狭窄部位にまで進行させ、局所における物理的な処置により血流を確保させる方法である。冠血管インターベンションでは様々なデバイスが用いられる。経皮経管的冠動脈形成術（以下 PTCA と略す）は、血管内にバルーンカテーテルを挿入し、狭窄部位においてこれを膨脹させることによって、狭窄部位を拡張し、正常な血流を回復させる方法である。また冠動脈内ステント術は、金属製の金網状の管をカテーテルにより狭窄部位に植え込み、冠動脈の内腔を支えることによって正常な血流を確保する方法である。

上記のように、冠血管インターベンションは開胸といった外科手術を伴わない

ため、1977 年 Gruentig が PTCA に成功して以来、欧米はもとよりわが国でも急速に普及した。初期はその適用が限局的な 1 枝病変を有する安定狭心症のみであったが、その後、1 枝病変から多枝病変、完全閉塞病変にまで適用され、今日では虚血性心疾患に対して確立された治療法の一つとなっている。しかしながら、PTCA は術後早期に発生する急性及び亜急性血栓性閉塞と、3~4 か月以内に 30~40% の確率でおこる再狭窄の発生という重大なウィークポイントを有していた (Nobuyoshi, M. et al. (1988) *Am. Coll. Cardiol.* 12: 616-623)。

この内、早期に発生する急性及び亜急性血栓性閉塞に関しては、デバイスに冠動脈内ステントを用い、加えてアスピリン、チクロピジンの併用、という処方が既に標準的な予防方法として確立している (Lincoff, A. M. et al. (1993) *J. Am. Coll. Cardiol.* 21: 866-875)。

一方、再狭窄の問題に解決の糸口を示したのも、冠動脈内ステントの開発であった。本デバイスによるインターベンション後の再狭窄率は、バルーンによる PTCA に比べ 20~30% に低減された。その後各種ステントの出現により再狭窄率は著しく減少したものの、再狭窄を完全に防止するには至っていない (Fishman, D. L. et al. (1994) *N. Engl. J. Med.* 331: 496-501; Serruys, P. W. et al. (1994) *N. Engl. J. Med.* 331: 489-501)。

そこで、このようなデバイスの改良とともに、薬剤投与による予防も試みられている。

再狭窄は新生内膜の増生とともに、冠血管インターベンションにより生じた内膜の傷害に対して血小板が集積し、血小板由来増殖因子等が産生されることが引き金になることから、抗血小板剤の効果が期待された。しかしながら、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジンのいずれも再狭窄率を低下させることはできなかった。また血小板由来増殖因子の拮抗剤であるトラピジールも効果はなく、抗凝固剤であるヘパリン、ワーファリンも予防効果は認められなかった。また、冠血管攣縮性狭心症では再狭窄率が高いことが報告されており、再狭窄と冠血管攣縮の因果関係から、カルシウム拮抗剤の効果も予想されたが、ジルチアゼム、ニフェジピンのいずれも有効ではなかった (「動脈硬化」(メディカル英出版社) p122)。

この様な状況の中、最近再狭窄に対しその効果が認められつつある薬剤も出現してきた。ケロイド治療薬として処方されていた抗アレルギー剤であるトラニラストや抗血小板剤のシロスタゾールで PTCA 後の成績が良好との報告がなされており、基礎的研究が現在進行中である（石綿(1996)興和医報 Vol.39, No. 3 : 127-33; Tamal H. et al.(1994)*Circulation* 90:1-652; 勝木ら(1998)*Medicina* 35:659-661)。いずれもまだ大規模な臨床試験が行われていないが、これら薬剤を含め、将来的に効果的な薬剤の出現が確実視されている。

従って、再狭窄を早期に予測できれば、薬剤の工夫により効果的な予防策を採ることが可能となるため、冠血管インターベンション施行後の再狭窄の早期予測方法が以前から囑望されていたが、冠血管インターベンション施行後の再狭窄は無症候性に出現することが多いため、早期予測は容易ではない。

最近再狭窄に関与する様々な因子が研究され、そのメカニズムとの関係が検討されている。血中アンギオテンシン変換酵素濃度はステント留置後の内膜増殖量と相関することから、再狭窄を予測する指標としての可能性が示唆されている（Ohishi(1995) *Hypertension* 26: 561)。また、PTCA 後の再狭窄の発現には収縮性リモデリングが関与しているとの仮説のもと、強力な血管収縮作用を有する血管作動物質であるエンドセリン（以下 ET とする）についての検討も行われている。土肥らは、PTCA 前・後・3 ヶ月後の冠動脈における ET 濃度の測定により、有意狭窄の認められた群は有意狭窄を認められなかった群と比較して変化の度合いが大きいことを明かとし、冠循環で増加した ET が、PTCA 後の冠動脈再狭窄のメカニズムに重要な役割を果たしていることを示唆する臨床データを報告した（*Journal of Cardiology* vol.32 Supplement I : P391）。血小板由来増殖因子も PTCA 傷害後の修復過程の関与から、再狭窄の予測因子としての可能性が示唆されている（羽尾ら(1993)*Journal of Clinical and Experimental Medicine* 167 No6 pp512）。成子らは再狭窄病変部位におけるナトリウム利尿ペプチド系の発現についての検討を行い、再狭窄新生内膜に C 型ナトリウム利尿ペプチド、ナトリウム利尿ペプチド A 受容体、ナトリウム利尿ペプチド・クリアランス受容体の発現を認めた（*Journal of Japan Atherosclerosis society* vol.25 Supplement 1998:140）。

しかしながら、ETを除き、いずれの物質に関しても再狭窄のメカニズムとの関与を示唆するデータに過ぎず、冠血管インターベンション施行後早期に再狭窄を予測するような臨床的知見は得られていない。また、ETに関しても長期にわたる濃度変動を追跡せねばならないため、早期予測という観点では実用的ではないのが現状である。

さらに、装置を用いた再狭窄予測方法に関してもいくつか検討がなされている。PTCA 時の冠循環動態の内、冠動脈閉塞時の側副血流量比〔 $(QC/QN)_{\max}$ =冠動脈楔入圧/平均動脈圧〕即ち、PTCA 時のバルーン拡張による冠動脈閉塞時の側副血行を PTCA 終了時に測定し、その後の再狭窄との関係を検討した結果、 $(QC/QN)_{\max}$ の程度と再狭窄は密接に関連することが報告されている (*Journal of Cardiology* vol.32 Supplement 1: P393)。

また、菊池らは、冠血管インターベンション施行後の安静時 12 誘導心電図での冠血管インターベンション施行前、施行翌日、施行後近接期 (5~24 日)、慢性期 (69~204 日) における QTd、QTcd の推移が再狭窄を予測する指標になりうることを示した (*Journal of Cardiology* vol.32 Supplement 1: P394)。

しかし、 $(QC/QN)_{\max}$ は心臓カテーテル法を伴うため侵襲的であること、一方、QTd、QTcd の推移は判定までにかなりの期間を要することから、早期の予測としては適切ではない。

上記の通り、冠血管インターベンション施行後の再狭窄を簡易的・非侵襲的に且つ早期に予測する方法について種々検討されているものの、こうした課題を克服した優れた予測方法は未だ報告されていない。

一方、本発明者等は、狭心症患者の最大心静脈血および末梢血中 L-PGDS 濃度が健常者のそれよりも有意に高いことから、L-PGDS の濃度を指標として虚血性疾患の検出および予知が可能であることを見出し、また、PTCA 施行後の最大心静脈血中 L-PGDS 濃度が回復段階では健常者のレベルまで低下することから、狭心症の PTCA 施行後の予後管理、すなわち PTCA による狭窄の解除が良好であるかどうかの判断が可能であることを見出した (wo98/49559 号)。しかしながら冠血管インターベンション施行後の再狭窄との関連性については未検討であった。

本発明の目的は、冠血管インターベンション施行後に発生しうる再狭窄を、簡

易的・非侵襲的に且つ早期に予測する方法であって、高齢者、腎疾患患者など、冠血管造影が困難な患者にも負担のない優れた方法を提供することである。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決するために、L-PGDS 濃度が再狭窄の予測因子となり得るかどうかについて鋭意検討した。具体的には、冠血管インターベンション施行後の体液試料中の L-PGDS 濃度を追跡し、再狭窄との関係を検討した。その結果、冠血管インターベンション施行後、または前後の体液試料中の L-PGDS 濃度の変化は、①術後一旦低下し、以降 48 時間後まで上昇、②術後一旦低下し、以降 48 時間後までほとんど変化しない、という 2 つのタイプに分かれ、このタイプ分けによって後に再狭窄を起こす群と起こさない群が分類できることを見出した。すなわち、術後早期に体液試料中の L-PGDS 濃度の上昇が認められない症例では数カ月後に再狭窄が発生し、一方 L-PGDS 濃度の上昇が認められた症例では再狭窄が発生しないことが明らかとなった。従って、体液試料中の L-PGDS 濃度の変化を追跡することにより、冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測を可能とするに至った。

即ち本発明は、体液試料中の L-PGDS 濃度を冠血管インターベンション施行後、またはその前後に測定し、その値の変化を指標とすることを特徴とする冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法であり、以下 (1) ~ (7) を提供するものである。

(1) 体液試料中の L-PGDS 濃度を測定することによる冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測方法。

(2) 冠血管インターベンション施行後の体液試料中の L-PGDS 濃度の変化を指標とする上記 (1) に記載の方法。

(3) 冠血管インターベンション施行前後の体液試料中の L-PGDS 濃度の変化を指標とする上記 (1) に記載の方法。

(4) 体液試料中の L-PGDS 濃度の測定法を免疫学的測定法に基づいて行う上記 (1) に記載の方法。

(5) 体液試料が血液または尿である上記 (1) に記載の方法。

(6) 体液試料が冠血管から採取した血液または末梢血である上記(5)に記載の方法。

(7) 冠血管インターベンションが経皮経管的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA)、方向性アテレクトミー冠動脈形成術 (Directional Coronary Atherectomy: DCA)、吸引型アテレクトミー冠動脈形成術 (Transluminal Extraction Catheter: TEC)、回転型アテレクトミー冠動脈形成術 (ローターブレター)、エキシマレーザー冠動脈形成術、冠動脈内ステント術、である上記(1)に記載の方法。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願平成11年第51216号の明細書及び／または図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

図1は、PTCA施行後の冠血管血中 L-PGDS 濃度の変化を示すグラフである。

図2は、PTCA施行前後の冠血管血中 L-PGDS 濃度の変動と再狭窄の関係を示すグラフである。

図3は、PTCA施行後の末梢血中 L-PGDS 濃度の変化を示すグラフである。

図4は、PTCA施行前後の末梢血中 L-PGDS 濃度の変動と再狭窄の関係を示すグラフである。

発明を実施するための形態

以下本発明を詳細に説明する。

冠血管インターベンションとしては、経皮経管的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: PTCA)、方向性アテレクトミー冠動脈形成術 (Directional Coronary Atherectomy: DCA)、吸引型アテレクトミー冠動脈形成術 (Transluminal Extraction Catheter: TEC)、回転型アテレクトミー冠動脈形成術 (ローターブレター)、エキシマレーザー冠動脈形成術、冠動脈内ステント術など、いずれも再狭窄発生の可能性を有するものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

本発明において、L-PGDS を測定する試料は、被験者から採取した体液試料であり、具体的には、血液、尿等が挙げられる。

上記体液試料中の L-PGDS 濃度を測定する方法としては、L-PGDS 濃度を正確に反映する測定法であれば特に限定はされず、免疫学的測定方法、酵素活性測定法が挙げられる。しかしながら、実際の臨床現場において、簡便かつ多量の試料を同時に測定する必要性の観点から、L-PGDS に特異的なモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を用いた EIA、ELISA、RIA、FIA 等の免疫学的測定方法によるのが好適である。

上記の免疫学的測定方法のうち、特に、L-PGDS 特異的モノクローナル抗体を使用したサンドイッチ ELISA 法が好ましい。該モノクローナル抗体としては、具体的には、工業技術院生命工学工業技術研究所（日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号）に寄託されているハイブリドーマ細胞株 1B7（FERM BP-5709、原寄託日平成 7 年 9 月 21 日）、7F5（FERM BP-5711、原寄託日平成 8 年 6 月 6 日）、6F5（FERM BP-5710、原寄託日平成 7 年 9 月 21 日）、9A6（FERM BP-5712、原寄託日平成 8 年 6 月 6 日）、10A3（FERM BP-5713、原寄託日平成 8 年 6 月 6 日）より産生される抗体が挙げられる。

サンドイッチ ELISA 法による測定に際しては、既に本発明者らにより確立されている、上記モノクローナル抗体を含む L-PGDS 検出キットを利用すればよい（wo97/16461 号参照）。

本発明においては、上記手段で測定された L-PGDS 濃度測定値を指標として冠血管インターベンション施行後の再狭窄の予測をすることができる。

冠血管インターベンション施行後の再狭窄を予測するには、上記手段で測定した被験者の体液試料中の L-PGDS 濃度測定値の冠血管インターベンション施行後、または冠血管インターベンション施行前後の経時変化を追跡する。具体的には、冠血管インターベンション施行後の L-PGDS 濃度が早期、すなわち 48 時間までにほとんど上昇しないものを陽性と判定することによって行うことができる。ここで、ほとんど上昇しないとは、冠血管インターベンション施行後の 2 ポイント、または施行前後の 2 ポイント、すなわち、例えば施行直前と施行後 48 時間後の 2 ポイントにおける体液試料中の L-PGDS 濃度の比率が一定の比率を超えないこと

を言う。濃度変化をみる方法として、インターベンション直前と 24 時間後、直後と 24 時間後、直後と 48 時間後、24 時間後と 48 時間後の濃度比較または濃度変化パターンなどによっても判定が可能であり、経時での濃度変化がわかる方法であれば良く、特に限定されない。

実施例

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に何等限定されるものではない。

[実施例 1] PTCA 施行後の冠血管血中 L-PGDS の経時的測定-1

狭心症左前下降枝一枝病変例で PTCA 前後に経時的 (PTCA 前、PTCA 直後、PTCA24 時間後、PTCA48 時間後の 4 ポイント) に冠血管より採取した血液について、L-PGDS 濃度を 2 抗体サンドイッチ ELISA 法により測定した。

(1) 標準曲線の作成

L-PGDS と結合可能な抗 L-PGDS モノクローナル抗体 (クローン: 7F5) を 50mM 炭酸緩衝液 (pH 9.6) に $4.4\mu\text{g/ml}$ になるように希釈し、96 ウエルマイクロタイタープレートに $300\mu\text{l}$ /ウエルずつ加えて、 4°C で一晩放置し固相化した。このプレートをリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4、以下 PBS) で 3 回洗浄した後、0.2% カゼインを含む PBS (pH 7.4、以下ブロッキング液) を $300\mu\text{l}$ /ウエル加えて 30°C で 90 分インキュベートし、ブロッキングを行った。

次いで、ブロッキング後のプレートを 0.05% Tween20 を含む PBS (以下 T-PBS) で 3 回洗浄した後、 $100\mu\text{l}$ の標準 L-PGDS 溶液 (脳脊髄液より純化した L-PGDS をブロッキング液で段階希釈することにより調製) を各ウエルに加え、 30°C で 90 分間インキュベートした。反応後、T-PBS で 3 回洗浄し、ブロッキング液で $0.5\mu\text{g/ml}$ になるように希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識化抗 PGDS モノクローナル抗体 (クローン: 1B7) $100\mu\text{l}$ を各ウエルに加え、 30°C で 90 分間インキュベートした。T-PBS で 3 回洗浄した後、発色液 (ABTS solution: ベーリンガー・マンハイム社製) $100\mu\text{l}$ を各ウエルに加え、 30°C で 30 分間インキュベートした後、停止液 (1.5% シュウ酸) を $100\mu\text{l}$ ずつウエルに加え、プレートミキサーで攪拌して反応を停止させた。市販のプレートリーダー (型番 Sk601、生化学工業

社製)により 405nm と 490nm における吸光度の差 ($A_{405nm}-A_{490nm}$) を測定し、標準曲線を作成した。

上記サンドイッチ ELISA 法に用いたモノクローナル抗体 (クローン: 1B7、7F5) は、マウス腹腔内にプリスタン 1.0ml を注射し、その後 2 週間目にそれぞれの抗体産生細胞株を 1×10^8 個マウスの腹腔内に移植し、2 週間後に腹水を採取し、得られた腹水をプロテイン A アフィニティーカラムクロマトグラフィー操作にけることにより得た (3~10mg/ml)。

尚、上記モノクローナル抗体を産生する細胞株はそれぞれ上記モノクローナル抗体名に一致し、それぞれの細胞株は、工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号) に、1B7 については FERM BP-5709 (原寄託日平成 7 年 9 月 21 日)、7F5 については FERM BP-5711 (原寄託日平成 8 年 6 月 6 日) として寄託されている。

(2) 体液試料中の L-PGDS 濃度の測定

採取した血液をブロッキング液で適宜希釈して、上記のサンドイッチ ELISA 法に従って L-PGDS 濃度の測定を行った。

一方、被験者 24 例を再狭窄を起こした症例群 ($n=10$) と再狭窄を起こさなかった症例群 ($n=14$) とに分類した。なお、再狭窄の判定は PTCA 施行後 3 ヶ月後の CAM-1000 (PSP Corp 社製) を用いた quantitative coronary angiography (QCA) により行い、50%狭窄率以上を有意狭窄を有する群とした。各群における血中 L-PGDS 濃度の経時変化をみると、2 群間で異なった変動パターンを示すことが明らかとなった (図 1)。即ち、再狭窄が認められなかった群は、PTCA 施行直後には一旦低下するが、その後 24 時間、48 時間と経時的に血中 L-PGDS の濃度が増加する傾向を見せた。対して、再狭窄が認められた群では、PTCA 施行直後には一旦低下し、その後ほとんど増加する傾向はなく、2 群の間で明らかに統計的有意差が認められた。

また、24 例全てについて、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA 前の血中 L-PGDS 濃度 (B) の比率 (A/B) を求め、その値を上記判定基準により分類された 2 群について比較した。その結果、再狭窄の認められなかった群の比率 (A/B)

は 1.22 ± 0.31 (平均値 \pm 標準偏差、以下同じ)、再狭窄の認められた群の比率は 1.01 ± 0.09 で、両群間には統計的に有意差が認められた ($P < 0.005$)。同様に、PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) と PTCA 前の血中 L-PGDS 濃度 (B) との比率 (C/B) は、再狭窄の認められなかった群で 1.06 ± 0.12 、再狭窄の認められた群で 1.00 ± 0.10 、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA 直後の血中 L-PGDS 濃度 (D) との比率 (A/D) は、再狭窄の認められなかった群で 1.42 ± 0.28 、再狭窄の認められた群で 1.04 ± 0.13 、PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) と PTCA 直後の血中 L-PGDS 濃度 (D) との比率 (C/D) は、再狭窄の認められなかった群で 1.26 ± 0.23 、再狭窄の認められた群で 1.02 ± 0.12 、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) との比率 (A/C) は、再狭窄の認められなかった群で 1.14 ± 0.18 、再狭窄の認められた群で 1.02 ± 0.09 で、いずれのポイントでの濃度比においても、2 群間で有意な差が認められた。

[実施例 2] PTCA 施行後の冠血管血中 L-PGDS の経時的測定-2

狭心症左前下降枝一枝病変例 10 例で、PTCA 前後 (PTCA 前、PTCA48 時間後の 2 ポイント) に冠血管より採取した血液について、L-PGDS 濃度を 2 抗体サンドイッチ ELISA 法により測定した。次いで上記 10 症例を実施例 1 で示した PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度と PTCA 前の血中 L-PGDS 濃度の比率の値で分類し、比率が 1.10 (再狭窄の認められた群の平均 \pm 標準偏差) を超えるものを血中濃度の上昇が認められた群とし、それ以下は変動が認められなかった群とした。結果を図 2 に示す。

図 2 に示すように、PTCA 前後で血中 L-PGDS 濃度が上昇する例は 6 例 (図中 丸印)、上昇しない例は 4 例 (図中 四角印) であった。各被験者に関して、実施例 1 と同様の方法で術後 3 ヶ月後に再狭窄の判定を行ったところ、L-PGDS 濃度が上昇した 6 例のうち 1 例 (16.7%) が有意狭窄を有し (図中 黒塗り)、また、L-PGDS 濃度が上昇しなかった 4 例の内 3 例 (75%) が有意狭窄を有しており、両群の間では再狭窄の発生率に差が認められた。

[実施例 3] PTCA 施行後の末梢血中 L-PGDS の経時的測定-3

狭心症左前下降枝一枝病変例で PTCA 前後に経時的 (PTCA 前、PTCA 直後、PTCA24 時間後、PTCA48 時間後の 4 ポイント) に末梢より採取した血液について、L-PGDS 濃度を 2 抗体サンドイッチ ELISA 法により測定した。

一方、被験者 24 例を実施例 1 と同様、再狭窄を起こした症例群 (n=10) と再狭窄を起こさなかった症例群 (n=14) とに分類した。再狭窄の判定は実施例 1 に記されている方法に準じた。各群における L-PGDS 濃度の経時変化をみると、2 群間で異なった変動パターンを示すことが明らかとなった (図 3)。即ち、再狭窄が認められなかった群は、PTCA 施行直後には一旦低下するが、その後 24 時間、48 時間と経時的に血中 L-PGDS の濃度が増加する傾向を見せた。対して、再狭窄が認められた群では、PTCA 施行直後には一旦低下し、その後ほとんど増加する傾向はなく、冠血管血において認められた傾向と同様、2 群の間で明らかに統計的有意差が認められた。

実施例 1 と同様に、24 例全てについて、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA 前の血中 L-PGDS 濃度 (B) の比率 (A/B) を求め、その値を上記判定基準により分類された 2 群について比較した。その結果、再狭窄の認められなかった群の比率 (A/B) は 1.23 ± 0.29 、再狭窄の認められた群の比率は 1.03 ± 0.14 で、両群間には統計的に有意差が認められた ($P < 0.005$)。同様に、PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) と PTCA 前の血中 L-PGDS 濃度 (B) との比率 (C/B) は、再狭窄の認められなかった群で 1.10 ± 0.16 、再狭窄の認められた群で 1.02 ± 0.15 、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA 直後の血中 L-PGDS 濃度 (D) との比率 (A/D) は、再狭窄の認められなかった群で 1.32 ± 0.35 、再狭窄の認められた群で 1.08 ± 0.14 、PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) と PTCA 直後の血中 L-PGDS 濃度 (D) との比率 (C/D) は、再狭窄の認められなかった群で 1.17 ± 0.20 、再狭窄の認められた群で 1.07 ± 0.16 、PTCA48 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (A) と PTCA24 時間後の血中 L-PGDS 濃度 (C) との比率 (A/C) は、再狭窄の認められなかった群で 1.11 ± 0.13 、再狭窄の認められた群で 1.02 ± 0.07 で、いずれのポイントでの濃度比においても、2 群間で有意な差が認められた。

図 1. PTCA施行後の冠血管血中L-PGDS濃度の変化

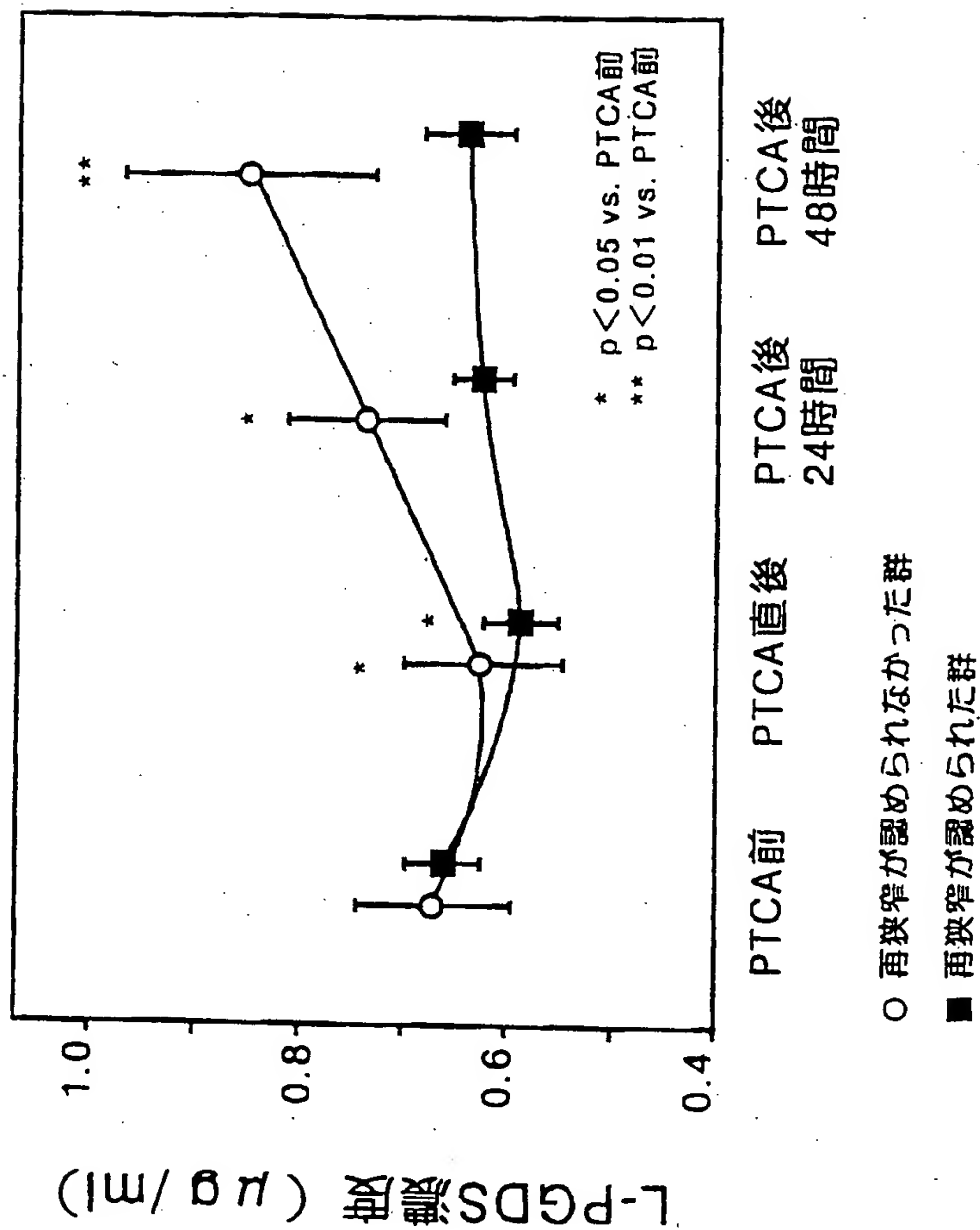


図2. PTCA施行前後の冠血管血中L-PGDS濃度
の変動と再狭窄の関係

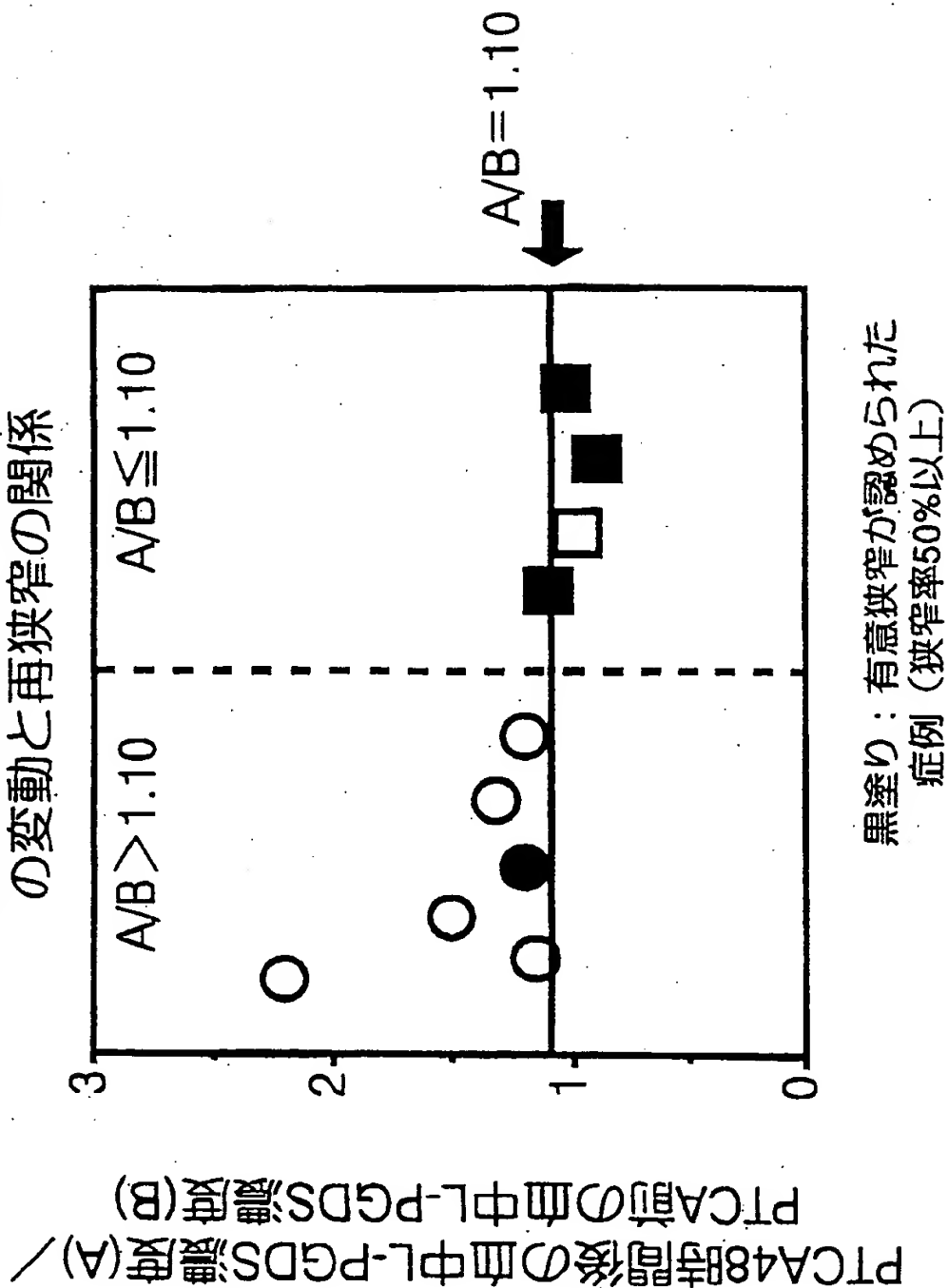


図 3. PTCA施行後の末梢血中L-PGDS濃度の変化

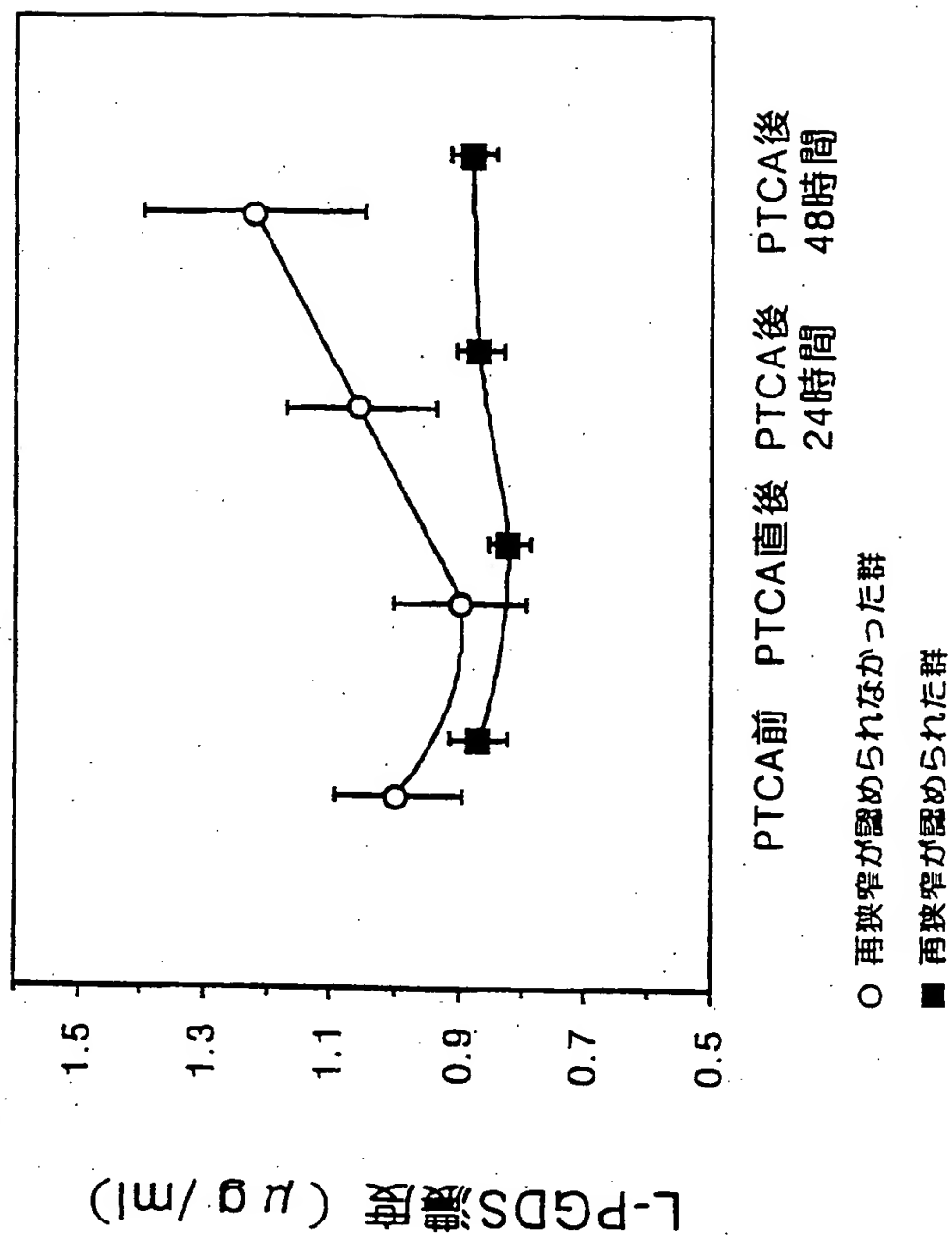
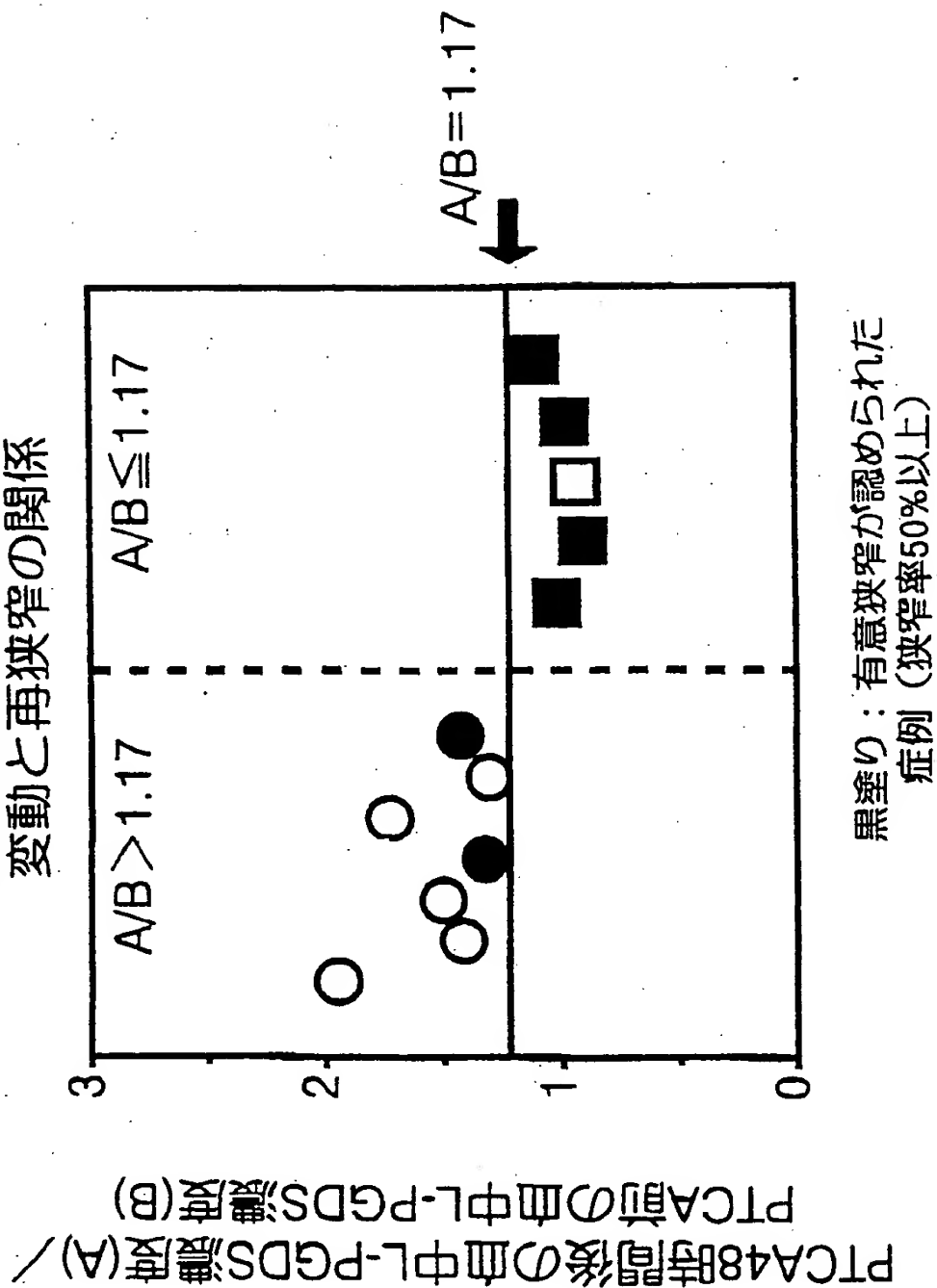


図4. PTCA施行前後の末梢血中L-PGDS濃度の
変動と再狭窄の関係



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N33/573; C12Q1/25

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N33/573; C12Q1/25

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG)
WPIL (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/49559, A (Maruha Corporation), 05 November, 1998 (05.11.98) & AU, 9870828, A	1-7
A	Proc.Natl.Acad.Sci.USA Vol.94, No.26 (1997) p.14689-14694	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 March, 2000 (24.03.00)

Date of mailing of the international search report
11.04.00

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' G01N33/573, C12Q1/25

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' G01N33/573, C12Q1/25

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2000年
 日本国登録実用新案公報 1994-2000年
 日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG)
 WPIL(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/49559, A, (マルハ株式会社) 5. 11月. 1998 (05. 11. 98) &AU, 9870828, A	1-7
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 94, No. 26 (1997) p. 14689-14694	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 03. 00

国際調査報告の発送日

11. 04. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山村 祥子

2J

9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page.

TO DEPOSITOR:

Name: MARUHA CORPORATION
Representative: Keijiro NAKABE
Address: 1-2 Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

1 . IDENTIFICATION OF MICROORGANISM	
Identification Reference Given by the Depositor: 1B7	Accession Number: FERM BP-5709
2 . A SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC POSITION	
<p>The microorganism identified under] above was accompanied by a document stating the following item(s).</p> <p><input type="checkbox"/> A Scientific Property <input type="checkbox"/> Taxonomic Position</p>	
3 . RECEIPT AND ACCEPTANCE	
<p>This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under 1 above, which was received on September 21, 1995. (date of the original deposit)</p>	
4 . RECEIPT OF REQUEST FOR TRANSFER	
<p>This International Depositary Authority received the microorganism under 1 above on September 21, 1995 (date of the original deposit), and received on October 16, 1996, a request for transfer from the original deposit to the deposit under the Budapest treaty. (Transferred from FERM P-15195 deposited on September 21, 1995)</p>	
5 . INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
<p>Name: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology</p> <p>Representative: <u>Michio Oishi (sealed)</u> Dr. DIRECTOR-GENERAL.</p> <p>Address: 1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305 Japan Date: October 16, 1996</p>	



特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

原寄託についての受託証

氏名 (名称)

マルハ株式会社

取締役社長

中部 慶次郎

殿

寄託者

あて名 〒 100

東京都千代田区大手町一丁目 1 番 2 号

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this
page.

1. 微生物の表示

(寄託者が付した識別のための表示)

1 B 7

(受託番号)

FERM BP- 5709

2. 科学的性質及び分類学上の位置

1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。

- 科学的性質
- 分類学上の位置

3. 受領及び受託

本国際寄託当局は、平成 7 年 9 月 21 日 (原寄託日) に受領した 1 欄の微生物を受託する。

4. 移管請求の受領

本国際寄託当局は、平成 7 年 9 月 21 日 (原寄託日) に 1 欄の微生物を受領した。
そして、平成 8 年 10 月 16 日に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。
(平成 7 年 9 月 21 日に寄託された微工研菌寄第 P- 15195 号より移管)

5. 国際寄託当局

通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所

名称: National Institute of Bioscience and Human-Technology
Agency of Industrial Science and Technology

所長 大石 道夫 Michio Ohsaka, DIRECTOR GENERAL.

あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305)
1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken
305. JAPAN

平成 8 年 (1996) 10 月 16 日

INTERNATIONAL FORM

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page.

TO DEPOSITOR:

Name: MARUHA CORPORATION

Representative: Keijiro NAKABE

Address: 1-2 Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

1 . IDENTIFICATION OF MICROORGANISM	
Identification Reference Given by the Depositor: 6F5	Accession Number: FERM BP-5710
2 . A SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC POSITION	
The microorganism identified under 1 above was accompanied by a document stating the following item(s). <input checked="" type="checkbox"/> A Scientific Property <input checked="" type="checkbox"/> Taxonomic Position	
3 . RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under 1 above, which was received on September 21, 1995. (date of the original deposit)	
4 . RECEIPT OF REQUEST FOR TRANSFER	
This International Depositary Authority received the microorganism under 1 above on September 21, 1995 (date of the original deposit), and received on October 16, 1996, a request for transfer from the original deposit to the deposit under the Budapest treaty. (Transferred from FERM P-15196 deposited on September 21, 1995)	
5 . INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology Representative: Michio Oishi (sealed) Dr. DIRECTOR-GENERAL. Address: 1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305 Japan Date: October 16, 1996	

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified at the bottom of this page.

特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブタベスト条約

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

原寄託についての受託証

氏名 (名称)

マルハ株式会社
取締役社長

中部 慶次郎

殿

寄託者

あて名

〒 100

東京都千代田区大手町一丁目1番2号

1. 微生物の表示

(寄託者が付した識別のための表示)

6 F 5

(受託番号)

FERM BP- 5710

2. 科学的性質及び分類学上の位置

1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。

- 科学的性質
- 分類学上の位置

3. 受領及び受託

本国際寄託当局は、平成 7 年 9 月 21 日 (原寄託日) に受領した 1 欄の微生物を受託する。

4. 移管請求の受領

本国際寄託当局は、平成 7 年 9 月 21 日 (原寄託日) に 1 欄の微生物を受領した。
そして、平成 8 年 10 月 16 日 に原寄託よりブタベスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。
(平成 7 年 9 月 21 日に寄託された微工研菌寄第 P- 15196 号より移管)

5. 国際寄託当局

通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所

名称: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Agency of Industrial Science and Technology

所長

大石 道夫

Michio Oishi, Ph.D., DIRECTOR GENERAL.

あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305)

1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken
305, JAPAN

平成 8 年 (1996) 10 月 16 日

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page.

TO DEPOSITOR:

Name: MARUHA CORPORATION
Representative: Keijiro NAKABE
Address: 1-2 Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

1 . IDENTIFICATION OF MICROORGANISM	
Identification Reference Given by the Depositor: 7F5	Accession Number: FERM BP-5711
2 . A SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC POSITION	
The microorganism identified under 1 above was accompanied by a document stating the following item(s). <input checked="" type="checkbox"/> A Scientific Property <input checked="" type="checkbox"/> Taxonomic Position	
3 . RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under 1 above, which was received on June 6, 1996. (date of the original deposit)	
4 . RECEIPT OF REQUEST FOR TRANSFER	
This International Depositary Authority received the microorganism under 1 above on June 6, 1996 (date of the original deposit), and received on October 16, 1996, a request for transfer from the original deposit to the deposit under the Budapest treaty. (Transferred from FERM P-15673 deposited on June 6, 1996)	
5 . INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology Representative: <u>Michio Oishi (sealed)</u> Dr. DIRECTOR-GENERAL. Address: 1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305 Japan Date: October 16, 1996	

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified at the bottom of this page.

特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

下記国際寄託当局によって規則7.1に従い
発行される。

原寄託についての受託証

氏名 (名称) マルハ株式会社
取締役社長 中部 慶次郎 殿
寄託者 あて名 〒 100
東京都千代田区大手町一丁目1番2号

1. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) 7F5	(受託番号) FERM BP- 5711
2. 科学的性質及び分類学上の位置	
1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 ■ 科学的性質 ■ 分類学上の位置	
3. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に受領した1 欄の微生物を受託する。	
4. 移管請求の受領	
本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に1 欄の微生物を受領した。 そして、平成 8 年 10 月 16 日 に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。 (平成 8 年 6 月 6 日に寄託された微工研菌寄第P- 15673 号より移管)	
5. 国際寄託当局	
通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 National Institute of Bioscience and Human-Technology 名称: Agency for Industrial Science and Technology 所長 大石 道夫 Michio Ohsaka, Ph.D., DIRECTOR GENERAL. あて名: 日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号 (郵便番号305) 1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken 305. JAPAN 平成 8 年 (1996) 10 月 16 日	

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page.

TO DEPOSITOR:

Name: MARUHA CORPORATION
Representative: Keijiro NAKABE
Address: 1-2 Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

1 . IDENTIFICATION OF MICROORGANISM	
Identification Reference Given by the Depositor: 9A6	Accession Number: FERM BP-5712
2 . A SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC POSITION	
The microorganism identified under 1 above was accompanied by a document stating the following item(s). <input type="checkbox"/> A Scientific Property <input type="checkbox"/> Taxonomic Position	
3 . RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under 1 above, which was received on June 6, 1996. (date of the original deposit)	
4 . RECEIPT OF REQUEST FOR TRANSFER	
This International Depositary Authority received the microorganism under 1 above on June 6, 1996 (date of the original deposit), and received on October 16, 1996, a request for transfer from the original deposit to the deposit under the Budapest treaty. (Transferred from FERM P-15674 deposited on June 6, 1996)	
5 . INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology Representative: Michio Oishi (sealed) Dr. DIRECTOR-GENERAL. Address: 1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305 Japan Date: October 16, 1996	



BUDAPEST TREATY OF THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this
page.

特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

原寄託についての受託証

氏名 (名称) マルハ株式会社
取締役社長 中部 慶次郎 殿
寄託者
あて名 〒 100
東京都千代田区大手町一丁目 1 番 2 号

1. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) 9 A 6	(受託番号) FERM BP- 5712
2. 科学的性質及び分類学上の位置	
1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 ■ 科学的性質 ■ 分類学上の位置	
3. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に受領した 1 欄の微生物を受託する。	
4. 移管請求の受領	
本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に 1 欄の微生物を受領した。 そして、平成 8 年 10 月 16 日に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。 (平成 8 年 6 月 6 日に寄託された微工研菌寄第 P- 15674 号より移管)	
5. 国際寄託当局	
通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology 名称: Agency of Industrial Science and Technology 所長 大石 道夫 Michio Oishi, Ph.D., DIRECTOR GENERAL. あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305) 1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken 305, JAPAN 平成 8 年 (1996) 10 月 16 日	

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this page.

TO DEPOSITOR:

Name: MARUHA CORPORATION
Representative: Keijiro NAKABE
Address: 1-2 Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100

1 . IDENTIFICATION OF MICROORGANISM	
Identification Reference Given by the Depositor: 10A3	Accession Number: FERM BP-5713
2 . A SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC POSITION	
The microorganism identified under 1 above was accompanied by a document stating the following item(s). <input type="checkbox"/> A Scientific Property <input type="checkbox"/> Taxonomic Position	
3 . RECEIPT AND ACCEPTANCE	
This International Depositary Authority accepts the microorganism identified under 1 above, which was received on June 6, 1996. (date of the original deposit)	
4 . RECEIPT OF REQUEST FOR TRANSFER	
This International Depositary Authority received the microorganism under 1 above on June 6, 1996 (date of the original deposit), and received on October 16, 1996, a request for transfer from the original deposit to the deposit under the Budapest treaty. (Transferred from FERM P-15675 deposited on June 6, 1996)	
5 . INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY	
Name: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency of Industrial Science and Technology Representative: <u>Michio Oishi (sealed)</u> Dr. DIRECTOR-GENERAL. Address: 1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken 305 Japan Date: October 16, 1996	



特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

BUDAPEST TREATY THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

issued pursuant to Rule 7. 1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this
page.

原寄託についての受託証

氏名 (名称)

マルハ株式会社
取締役社長

中部 慶次郎

殿

寄託者

あて名 〒 100

東京都千代田区大手町一丁目1番2号

1. 微生物の表示

(寄託者が付した識別のための表示)

10A3

(受託番号)

FERM BP- 5713

2. 科学的性質及び分類学上の位置

1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。

- 科学的性質
- 分類学上の位置

3. 受領及び受託

本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に受領した 1 欄の微生物を受託する。

4. 移管請求の受領

本国際寄託当局は、平成 8 年 6 月 6 日 (原寄託日) に 1 欄の微生物を受領した。
そして、平成 8 年 10 月 16 日 に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。
(平成 8 年 6 月 6 日に寄託された微工研菌寄第 P- 15675 号より移管)

5. 国際寄託当局

通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所

名称: National Institute of Bioscience and Human-Technology
Agency of Industrial Science and Technology

所長 大石 道夫

Michio Oishi, Ph.D., DIRECTOR GENERAL.

あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305)
1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken
305, JAPAN

平成 8 年 (1996) 10 月 16 日

ANWALTSKANZLEI
Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider
Patente Marken Design Lizenzen

Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider, Schützenstraße 15-17, 10117 Berlin

Patent Attorneys
Hiraki & Associates
Toranomon No. 5 Mori Bldg., 3F
17-1. Toranomon 1-chome

Minato-ku, tokyo 105-0001
JAPAN



Patentanwälte
European Patent and Trademark Attorneys

Klaus W. Gulde, Dipl.-Chem.
Jürgen D. Hengelhaupt, Dipl.-Ing.*
Dr. Marlene K. Ziebig, Dipl.-Chem.**
Henry Schneider, Dipl.-Ing.
Wilfried H. Goesch, Dipl.-Ing.*
Dieter K. Wicht, Dipl.-Ing.*
Isolde U. Winkler, Dipl.-Ing.

Rechtsanwalt Jörg K. Grzam

Schützenstraße 15-17
D-10117 Berlin

Tel.: 030/206230 / 030/264 13 30
Fax: 030/264 18 38

office@berlin-patent.net
www.berlin-patent.net

Unser Zeichen/our ref.
P118901EP-ZIE/Fi

Ihr Zeichen/your ref.
PN-787PCT-EP

Datum/date
Berlin, 15. März 2002

European Patent Application No. 00 905 354.7
From International Patent Application No. PCT/JP00/01109
Applicants: 1) MARUHA CORPORATION
2) OSAKA BIOSCIENCE INSTITUTE
3) JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION

Dear Mr. Hiraki,


We are pleased to send you herewith the *Supplementary European search report* for the above mentioned patent application. Two copies of this report and the cited document are enclosed.

Please note that there is only one category A-document, which point out the technological background. We assume that your client is familiar with this document.

Further, we received the communication pursuant to Article 96(1) EPC and Rule 51(1) EPC which you can find enclosed, too. According to this communication the applicant is requested up to **May 6, 2002** to declare whether it is desired to proceed further with the European patent application or not.

Please give us your instructions **not later than April 30, 2002.**

Very truly yours


Dr. M.K. Zielig
Patent Attorney

Enclosures: - supplementary european search report,
- communication pursuant Article 96 (1) an Rule 51 (1) EPC



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Eingangs-
stelle

European
Patent Office

Receiving
Section

Office européen
des brevets

Section de
Dépôt

Ziebig, Marlene, Dr. Dipl.-Chem.

Patentanwälte,

Gulde Hengelhaupt Ziebig,

Schützenstrasse 15-17

10117 Berlin

ALLEMAGNE

03. März 2002

WV

6.4.02

Frist

6.5.02



Datum/Date

06-03-2002

Zeichen/Ref./Réf.

P118901EP-Zie

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.

00905354.7-2404- PCT/JP0001109

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

Maruha Corporation, et al

PROCEEDING FURTHER WITH THE EUROPEAN PATENT APPLICATION PURSUANT TO
ARTICLE 96(1) AND RULE 51(1) EPC

A supplementary European search report has been drawn up concerning
the above European patent application (publication no. 1158298).

Since you have filed a request for examination prior to the trans-
mission of the supplementary European search report, you are hereby
invited to indicate within

TWO MONTHS

of notification of this invitation whether you desire to proceed
further with the European patent application.

If you do not indicate in due time that you desire to proceed further
with the European patent application, it will be deemed to be withdrawn
(Art. 96(3) EPC).

If you wish you may comment on the supplementary European search report
and amend, where appropriate, the description, claims and drawings
(Rule 51(1) EPC).

RECEIVING SECTION



REGISTERED LETTER

EPO Form 1224 04.85

7001007 26/02/02

00905354.7 DMEX

..... M02

005



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Office européen
des brevets

Département à
La Haye
Division de la
recherche

Ziebig, Marlene, Dr. Dipl.-Chem.
Patentanwältin,
Gulde Hengelhaupt Ziebig,
Schützenstrasse 15-17
10117 Berlin
ALLEMAGNE

Eingang

04. März 2002

Zie

WV

Frist

Datum/Date

01.03.02

Zeichen/Ref./Réf.

P118901EP-Zie

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.

00905354.7-2404-JP0001109

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

Maruha Corporation, et al

COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
A	URADE, YOSHIHIRO ET AL: "Secretion of lipocalin-type prostaglandin D synthase (. beta.- trace) from human heart to plasma during coronary circulation" ADV. EXP. MED. BIOL. (1999), 469(EICOSANOIDS AND OTHER BIOACTIVE LIPIDS I CANCER, INFLAMMATION, AND RADIATION INJURY, 4), 49-54 , XP001038167		G01N33/573 C12Q1/25
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
			C12Q G01N
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
MUNICH		8 January 2002	Thiele, U
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			